

Trombocitosis reactiva en un niño con fiebre por chikungunya

Reactive thrombocytosis in a child with fever chikungunya

Dr. Miguel Ángel Martínez-Medina, Médico Epidemiólogo¹
Dra. Alejandra Torres-Campa, Directora General¹
Pasante de Nutrición, Carlos Bojórquez-López²

RESUMEN

En septiembre de 2015 se confirmó un brote por fiebre chikungunya (CHIKF) en Hermosillo, Sonora, México. Se presenta el caso de una lactante de un mes de edad, previamente sana, con fiebre y exantema maculopapular; la paciente había sido diagnosticada como portadora de enfermedad febril exantemática indiferenciada y Trombocitosis Reactiva leve (TR) en un centro hospitalario.

La evolución de la paciente fue satisfactoria, por lo que después de dos días se refirió al servicio de Epidemiología en una unidad de primer nivel. El diagnóstico probable de CHIKF fue integrado con base en datos clínicos y epidemiológicos. Una cuenta de plaquetas reportó trombocitosis severa (921,000/mm³) y anemia. El diagnóstico de CHIKF fue confirmado mediante la positividad de IgM específica. La paciente recibió tratamiento con hierro, y como resultado se observó autolimitación del padecimiento y disminución progresiva de las plaquetas hasta su normalización.

La TR se detecta con asiduidad en niños con enfermedades infecciosas virales. Los reportes en la literatura señalan incremento en los niveles de varias citoquinas, tales como trombopoyetina e interleucina -6 como causa de TR.

Palabras clave: trombocitosis, niño, chikungunya.

Fecha de recepción: 8 de agosto de 2018

Fecha de aceptación: 20 de agosto de 2018

1 Unidad de Medicina Familiar, Núm. 37, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hermosillo, Sonora.

2 Pasante en servicio social de la licenciatura en Nutrición, Universidad Estatal de Sonora.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Martínez-Medina. Unidad de Medicina Familiar, Núm. 37, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hermosillo, Sonora. Dirección: Atenas Núm. 14, Paseo Casablanca, C. P. 83070, Hermosillo, Sonora. Teléfono celular: 6621-420518. Correo electrónico: miguel.martinezme296@gmail.com

ABSTRACT

In septiembre 2015, an outbreak of Chikungunya Fever (CHIKF) began in Hermosillo, Sonora, Mexico. Here we report a case of a previously healthy girl 1 month old with fever and maculopapular rash, the child had to been diagnosed with a nonspecificied exanthematous illness and mild reactive thrombocytosis (RT) in a hospital.

When his condition improvement after two days, she was transferred to Epidemiology service in a primary care unit. CHIKF was suspected on the basis of clinical and epidemiological features. A haematological control revealed a severe thrombocytosis (921,000 /mm³) and anemia. The diagnosis of CHIKF was confirmed by demonstration of specific IgM. She received iron therapy and his clinical course was self-limited with progressive decrease of platelets.

RT is often found in children with viral infectious disease. Reports in the literature has shown an increased level of several cytokines, such as thrombopoietin and interleukin-6 as a cause of RT.

Keywords: thrombocytosis; infant; chikungunya.

INTRODUCCIÓN

La fiebre por chikungunya (CHIKF) es una enfermedad viral transmitida por los mosquitos *Aedes aegypti* y *albopictus*.¹ Desde su reemergencia en 2004, numerosos brotes han ocurrido en amplias regiones del mundo.² En México, la vigilancia epidemiológica del padecimiento durante el 2014 demostró que la población <19 años representó 28% del total de casos, lo que pone de relieve la importancia de la enfermedad entre la población infantil.³

El padecimiento se manifiesta posterior a un periodo de incubación de 3 a 7 días (2 -12 días). Los signos típicos de la enfermedad son fiebre, artralgias incapacitantes y exantema.^{1,4,5} Aunque se supone que las artralgias en los niños son más leves y sutiles que en los adultos, se dificulta realizar un diagnóstico diferencial respecto a otros padecimientos febriles.^{6,7}

Por otra parte, se ha confirmado que los niños < 2 años conforma el grupo de mayor riesgo para desarrollar manifestaciones graves y atípicas: entre éstas destaca la afección del sistema nervioso central, así como localizaciones orgánicas múltiples.⁸⁻¹⁰ La positividad de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) y la determinación de IgM específica son los estudios validados para la confirmación de CHIKF.

En el presente estudio, se da a conocer el caso de una paciente con CHIKF que desarrolló plaquetosis durante la evolución de dicho padecimiento.

CASO CLÍNICO

El paciente era femenino de un mes de edad, originaria de Hermosillo, sin antecedentes de importancia para su padecimiento, el cual había iniciado el 3 de noviembre de 2015 con fiebre de 40 °C, irritabilidad y exantema generalizado, por lo cual fue hospitalizada en el Hospital de Gineco-Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). En la exploración física se determinó que tenía peso de 5.000 Kg, frecuencia respiratoria de 40/min, frecuencia cardíaca de 122/min y temperatura de 37.2 °C: se confirmó la presencia de exantema maculopapular disseminado, así como congestión conjuntival. El resto de la exploración resultó sin hallazgos patológicos.

Los estudios de laboratorio a su ingreso reportaron: anemia normocrómica, leucocitosis, plaquetas normales y Proteína C Reactiva (PCR) positiva. Los demás estudios realizados resultaron normales. Una Biometría Hemática (BH) antes de su egreso documentó una cuenta plaquetaria de 516,000/mm³ con disminución de leucocitos y linfocitosis leve. Tras dos días de hospitalización y remisión de la sintomatología de ingreso, la menor fue dada de alta con diagnóstico de exantema viral y plaquetosis secundaria.

El 11 de noviembre 2015, durante el seguimiento del caso en el servicio de Epidemiología de la UMF 37, IMSS, la madre de la menor mencionó que el padre y el hermano de la paciente habían presentado un padecimien-

to similar. El estudio de BH practicado en dicha fecha mostró una elevación importante de plaquetas (921,000/mm³). Ante la sospecha de CHIKF, y previa autorización de la madre, se tomó muestra sanguínea a la menor y su hermano para la determinación de IgM específica. Dicha

muestra fue positiva en ambos casos. La paciente recibió tratamiento con sulfato ferroso por 2 meses, hasta que fue dada de alta en febrero de 2016. La evolución de los estudios de laboratorio se muestra en la Tabla siguiente:

FECHA/DÍA	Noviembre			Diciembre	Febrero
	3	5	11	5	18
Hemoglobina (gr/dL)	9.6	10.6	10.1	10.3	11.7
Hematocrito (%)	28.6	30.9	29.6	31.3	37.4
Leucocitos (mm ³)	16,400	7,120	14,700	10,900	7,700
Neutrófilos (%)	77.8	29.4	25	14	20
Linfocitos (%)	11.1	66.3	66	71	63
Plaquetas (mm ³)	453,000	516,000	921,000	405,000	415,000
VCM (fl)			92.3	94.4	86.2
HCM (pg)			32	31	27
CHGM (g/L)			34.2	32.9	31.3
RDW (%)			16.9	15.4	14.1
Vol. Plaquetario Medio (FL)			7.89	6.34	6.26
Amplitud de Distribución			17.80	17.20	17.30
Plaquetaria (fL)					
Proteína C reactiva (mg/L)	8.0			<0.5	<0.5 (0-0.8)

DISCUSIÓN

A través de la vigilancia epidemiológica de los casos sospechosos de CHIKF se confirmó el caso que se presenta aquí. Forma parte de los 31 (27.2%) pacientes < 17 años con CHIKF positivos en la UMF 37, detectados en el brote de la enfermedad durante 2015.

La sintomatología observada en la paciente era consistente con lo descrito en lactantes con CHIKF. Es decir, la fiebre asociada al exantema y congestión conjuntival constituyen los datos más significativos en este grupo de edad.¹¹ Sin embargo, el hallazgo de trombocitos es un aspecto no relacionado hasta ahora con esta enfermedad arboviral, por ende, creemos que el caso contribuye al conocimiento de la historia natural del padecimiento.

Tanto en niños como en adultos, la trombocitosis se define como un recuento de plaquetas > 450,000/mm³. En consecuencia, se clasifica en: leve (450-700 mil/mm³), moderada (700-900 mil/mm³), grave (900-1.0 millón/mm³) y extrema (> 1.0 millón/mm³).¹²

La Trombocitosis secundaria o Reactiva (TR), en contraste a la trombocitosis primaria, es un hallazgo frecuente en pediatría; depende estrechamente de la edad, y rara vez causa síntomas.¹³ Su prevalencia en niños hospitalizados se estima entre 6% y 15%;^{14,15} las tasas más elevadas se han observado en los recién nacidos y lactantes < 3 meses (25.3%-34.9%, respectivamente), como consecuencia de elevada expresión del gene que rige la trombopoyetina (Tpo), a su mayor concentración en fetos y neonatos, así como al incremento en la sensibilidad de las células progenitoras megacariocíticas a la Tpo.¹⁶

Se ha señalado que las enfermedades infecciosas respiratorias virales o bacterianas son la causa más frecuente de TR (60%-80%). A este respecto, las Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) contribuyen con cerca de 50%.¹⁷⁻²⁰ Zheng,²⁰ al estudiar a 3,156 niños con IRA, identificó una asociación de TR con virus respiratorios de 78.9%; el virus sincicial respiratorio fue señalado como el más frecuente. Los reactantes de fase aguda (PCR y eritrosedimentación) y los niveles elevados de Tpo y de varias citoquinas, como la IL-1 alfa, IL8, IL6 y el factor de necrosis tumoral, han sido involucrados en la sobreestimulación de la megakariopoyesis y trombopoyesis.^{16,21}

La infección con anemia es otra causa frecuente de TR, así lo demuestra un estudio que comparó niños con anemia con proceso infeccioso y sin infección intercurrente (48.3% vs 17.2%).²² Este comportamiento también ha sido relacionado con niveles elevados de citoquinas en niños con proceso infeccioso.¹³

Por otra parte, los estudios sobre CHIKF han demostrado, tanto en niños como adultos, que este virus induce una intensa respuesta inflamatoria con producción de una gran variedad de citoquinas, capaces de modificar la inmunopatología del padecimiento y expresar, como el caso que se discute, una respuesta exagerada de plaquetas.^{23,24} Durante la primera semana de los procesos infecciosos, las concentraciones de citoquinas y Tpo se encontrarán muy elevadas, posteriormente, se registrará una declinación gradual entre la segunda y tercera semana.²⁵ Estos hallazgos coinciden con la máxima cuenta de plaquetas al final de la primera semana de CHIKF y con el descenso, hasta cifras normales alrededor de la cuarta semana de evolución del proceso infeccioso viral observado en el caso que se analiza.

La evolución transitoria de la trombocitosis asociada a un padecimiento viral, hallazgos sanguíneos de proceso infeccioso, tanto a nivel de leucocitos como reactantes de fase aguda, sin presencia de visceromegalias abdominales ni complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas, permiten descartar el diagnóstico de trombocitosis primaria o clonal en nuestra paciente.¹²

Finalmente, el tratamiento antitrombótico y citoreductor en TR se reserva para la presencia de factores protrombóticos asociados o en casos refractarios a un tratamiento y seguimiento adecuado.²⁶

REFERENCIAS

1. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a reemerging infectious disease. *Clin Infect Dis*, 2009; 49 (6): 942-48.
2. Charrel RN, de Lamballerie X, Raoult D. Chikungunya outbreaks - the globalization of vector-borne diseases. *N Engl J Med*, 2007; 356 (8): 769-771.
3. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad nacional 1984-2014. Morbilidad nacional [Internet] 2015 (consultado el 10). Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad>
4. Staikowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, Le Roux S, Lecuit M, et al. Prospective study of chikungunya virus acute infection in the Island of La Reunion during the 2005–2006 outbreak. *PLoS One*, 2009; 4 (10): e7603.
5. World Health Organization (WHO). Guidelines on clinical management of chikungunya fever [Internet]. Disponible en: http://www.wpro.who.int/mvp/topics/ntd/Clinical_Mngt_Chikungunya_WHO_SEARO.pdf. Accedido el 20 abril 2016.
6. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, et al. CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*, 2007; 370:1840-1846.
7. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr*, 2009; 76 (2): 185-189.
8. Lewthwaite P, Vasanthapuram R, Osborne JC, Begum A, Plank JL, Shankar MV, et al. Chikungunya virus

and central nervous system infections in children, India. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15: 329-331.

9. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Reunion. *PLoS Med*, 2008; 5: e60.

10. Menon PR, Sankar J, Gopinathan KM, Mohan G. A Child with serious Chikungunya Virus (CHIKV) infection requiring intensive care after an outbreak. *Indian J Pediatr*, 2010; 77 (11): 1326-28.

11. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, Geater A. Differential diagnosis of chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatric Infect Dis J*, 2012; 31 (5): 459-63.

12. Harrison C, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *BJH*, 2010; 149: 352-375

13. Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clinicohematological Study of Thrombocytosis. *Indian J Pediatr*, 2010; 77 (6): 643-647.

14. Dame CH, Anton Heinz Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *BJH*, 2005; 129: 165-177

15. Wang JL, Huang LT, Wu KH, Lin HW, Ho MY, Liu HE. Associations of reactive thrombocytosis with clinical characteristics in pediatric diseases. 2011 Oct; 52 (5): 261-266.

16. Rivarola CM, Samudio-D GC, Franco FO, Quenhan N, Martínez F, Mendoza GS. Trombocitosis en pediatría: posibles causas en una población internada. *Pediatr (Asunción)*, 2009; 36 (1): 16-20.

17. Kubota M, et al. Thrombocytosis at an early stage of respiratory tract viral infection. *Acta Paediatrica*, 2005; 94 (3): 364-366.

18. Bilavsky E, et al. Respiratory Syncytial Virus-Positive Bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis. *Isr Med Assoc J*, 2010; 12 (1), 39-41.

19. Vlacha, V, Feketea, G. Thrombocytosis in pediatric patients is associated with severe lower respiratory tract inflammation. *Arch Med Res*, 2006; 37 (6): 755-759.

20. Shou-Yan Zheng, Qiu-Yan Xiao, Xiao-Hong Xie, Yu Deng, Luo Ren, Dai-Yin Tian, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep*, 2016; 6: 22964.

21. Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med*, 2004; 350 (12): 1211-1219.

22. Subramaniam N, Mundkur S, Kini P, Bhaskaranand N, Aroor S. Clinicohematological study of thrombocytosis in children. *ISRN Hematol*, 2014; 29: 389257.

23. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoyi-Mbiguino A, Leroy E. The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *JID*, 2011; 204: 115-123.

24. Simarmata D, Chun Ern D, Wing Kam Y, LeeB, Henry Sum M, Her Z, et al. Early clearance of chikungunya virus in children is associated with a strong innate immune response. *Sci Rep*, 2016; 6: 26097; doi:10.1038/srep26097 (2016)

25. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M, Shimbo T, Matsubara K, Kato T, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. *BJH*, 2002; 116: 612-618.

26. de Lama Caro-Patón G, García-Salido A, Iglesias-Bouzas MI, Guillén M, Cañedo-Villaroya E, Martínez-Romera I, Serrano-González A, et al. Extreme reactive thrombocytosis in a healthy 6-year-old child. *An Pediatr (Barc)*, 2014 Nov; 81 (5): 318-21.